

Verkorte titel: Onderzoek naar een aanvullende preventieve behandeling met Pemrolizumab (MK-3475) na volledige chirurgische verwijding van een hoog risico melanoom om terugkeer van ziekte te verminderen

Gepubliceerd: 27-05-2015 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509136-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het prospectief vaststellen of postoperatieve adjuvante therapie met pembrolizumab de recidievrije overleving (recurrence-free...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56050

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pembrolizumab (MK-3475)

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

ernstige vorm van huidkaner voornamelijk veroorzaakt door zonlicht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EORTC-1325-MG, KEYNOTE 054, MK-3475, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- * Recidiefvrije overleving (RFS)
- * RFS voor patiënten met PD-L1-positiviteit
- * progressie/recurrence vrije overleving 2

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- * Afgelegen metastasevrije overleving (DMFS)
- * DMFS voor patiënten met PD-L1-positiviteit
- * Totale overleving (overall survival, OS)
- * OS voor patiënten met PD-L1-positiviteit
- * Farmacokinetiek (PK) van pembrolizumab

Bijwerkingen zullen worden gescoord volgens de CTCAE versie 4.0

- * Kwaliteit van leven
- * Gezondheidseconomie
- * Voorspellende biomarkers (bv. immuungerelateerde genhandtekeningen, genetische variatie, SPDL1) voor een behandelingsverschil in uitkomst
- * Om vast te stellen voor ontwikkeling van anti-drug antilichamen (ADA).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De laatste decennia is over de hele wereld een toename te zien van melanoom diagnose met regionale positieve lymfeklieren (stadium III). Bij de meeste patiënten met stadium III-melanoom hebben een hoog risico op terugval en vervroegd overlijden. Bij de meeste patiënten met stadium III-melanoom is chirurgie alleen is onvoldoende als behandeling om genezing te bereiken. De huidige behandelmethoden hebben een marginale invloed op de overleving. De behoefte voor een vernieuwde behandelmethode is daardoor groot. De resultaten uit eerder onderzoek met Pembrolizumab (MK-3475, anti-PD1 monoklonaal antilichaam) zien er positief uit en lijkt de overleving te verbeteren. Tot aan 30 november 2014 zijn ongeveer 5000-6400 patiënten behandeld met Pembrolizumab en het wordt over het algemeen goed verdragen. In de Investigator's Brochure staan verschillende andere oncologische indicaties beschreven die momenteel worden onderzocht voor behandeling met Pembrolizumab.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509136-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het prospectief vaststellen of postoperatieve adjuvante therapie met pembrolizumab de recidievrije overleving (recurrence-free survival, RFS) verbetert, in vergelijking met placebo bij patiënten met verhoogd risico met complete resectie van stadium IIIA- (> 1 mm metastase), IIIB- en IIIC-melanoom. Het prospectief vaststellen of in de subgroep van patiënten met (een) PD-L1-positieve tumor(en) pembrolizumab leidt tot een verbetering in recidievrije overleving, in vergelijking met placebo.

- * Kwaliteit van leven vergelijken binnen de 2 armen - Pembrolizumab en Placebo.
- * Resultaten in gezondheid vergelijken binnen de 2 armen - Pembrolizumab en Placebo.
- * Evalueren van de voorspellende biomarkers (bijvoorbeeld immuun-geraeteerde genhandtekeningen, genetische variatie., SPDL1) om de verschillende behandelingen te kunnen beoordelen bij de verschillende resultaten.
- * Progressie/recurrence-vrije overleving 2 (PRFS2)

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase III-onderzoek. De inschrijving zal bestaan uit een proces met meerdere stappen. Randomisatie (placebo vs. pembrolizumab) zal centraal worden uitgevoerd en zal voor de volgende factoren worden gestratificeerd: stadium

(IIIA [> 1 mm metastase] vs. IIIB vs. IIIC 1-3 positieve lymfeklieren vs. IIIC ≥ 4 positieve lymfeklieren) en gebied (Noord-Amerika, Europese landen, Australië en andere landen, zoals aangegeven). Gegevens zullen worden gedeblindeerd in geval van een recidief en op elk moment tijdens het onderzoek wanneer een veiligheidsprobleem een individuele patiënt treft.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1) Adjuvante therapie: pembrolizumab/placebo bij een dosis van 200 mg vaste dosis, zal elke 3 weken IV worden toegediend. Onderzoeksgeneesmiddelen zullen gedurende 1 jaar worden toegediend, tenzij een van de criteria voor terugtrekking van toepassing is (paragraaf 5.4.1.2) 2) na 1e recidief Bij een gedocumenteerd recidief kunnen patiënten die zijn toegewezen aan de adjuvante pembrolizumabgroep en die meer dan zes maanden na voltooiing van één jaar therapie een recidief van de ziekte ondervinden, elke 3 weken worden herbehandeld met pembrolizumab 200 mg IV indien klinisch geïndiceerd. Pembrolizumab zal gedurende 2 jaar worden toegediend, tenzij een van de criteria voor terugtrekking van toepassing is (paragraaf 5.4.2.4).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen al of niet direct medisch voordeel verkrijgen door deelname aan deze studie. Hun aandoening kan verbeteren, verergeren of niet veranderen. De informatie verkregen tijdens deze studie kan wetenschappelijk bruikbaar zijn en dus in de toekomst nuttig zijn voor anderen met dezelfde aandoening.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

East Lincoln Avenue - PO Box 2000 126
Rahway NJ07065
US

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

East Lincoln Avenue - PO Box 2000 126
Rahway NJ07065
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De samenvatting van het protocol sectie Diagnose en belangrijkste criteria voor inclusie, bevat een volledige omschrijving

- * Ten minste 18 jaar oud.
- * een patiënt moet schriftelijk geïnformeerde toestemming geven
- * Complete resectie van stadium III-melanoom (AJCC R0) met histologisch bevestigd huidmelanoom metastatisch naar lymfeklier, geclassificeerd als (AJCC, 2010): stadium IIIA met metastase > 1 mm; elk stadium IIIB of IIIC. Geen vroegere of huidige in-transitmetastasen of satellitose.
- *Melanoom met onbekende oorsprong van de primaire tumor komt in aanmerking.
- * Verplicht om tumormonster te verzenden voor evaluatie van PD-L1-expressie.
- * De behandeling mag niet later dan 13 weken na de operatie beginnen en alleen nadat de operatiewond volledig is genezen.

Opmerking: Als er een onvoorziene vertraging is van 1-7 dagen van meer dan 13 weken vanwege onvoorziene omstandigheden, moet de geschiktheid worden besproken met de medische toezichthouder.

- * De ziektestatus voor de baselinebeoordeling na de chirurgie moet worden gedocumenteerd door middel van een volledige borstkas-/buik-/bekken-CT en/of -MRI met een hals-CT en/of -MRI (voor primaire hoofd- en halstumoren) en een volledig klinisch onderzoek na de geïnformeerde toestemming en vóór de inschrijving.

Opmerking: als een patiënt laboratorium- / beeldvormingsproeven had als onderdeel van de lokale routinierichtlijnen (standaard van zorg) voorafgaand aan het ondertekenen van geïnformeerde toestemming, zijn de procedures aanvaardbaar voor screeningdoeleinden als ze binnen het venster vallen dat vereist is door het protocol.

- * Ziektevrij (geen locoregionale terugval of afgelegen metastase); geen klinische aanwijzingen voor hersenmetastasen.

- * BRAF-mutatiestatus (gekend of niet gedaan)
 - * ECOG-performancestatus van 0 of 1.
 - * Patiënt vertoont toereikende orgaanfuncties zoals gedefinieerd in het protocol
 - * Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een negatieve zwangerschapstest op serum (of urine) te hebben binnen 72 uur voorafgaand aan het krijgen van de eerste onderzoeksbehandeling.
 - * Patiënten die zwanger kunnen worden/zich kunnen voortplanten dienen een toereikende anticonceptiemethoden gebruiken.
 - * Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven, moeten hiermee stoppen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling en tot 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
 - * Patienten die 5 jaar kanker-vrij zijn of patiënten die in de medische geschiedenis een complete resectie van een niet-melanoom huidkanker hebben gehad of succesvol behandeld zijn voor een tumor in situ mogen geïnccludeerd worden.
- Raadpleeg de diagnose en de belangrijkste criteria voor opname in het protocol voor de volledige lijst met inclusiecriteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De samenvatting van het protocol sectie Diagnose en belangrijkste criteria voor inclusie, bevat een volledige omschrijving

- * mucosaal of oculair melanoom.
- * Eerdere behandeling voor melanoom, inclusief chirurgie voor primaire melanoomlaesies
- * Voorgeschiedenis van (niet-besmettelijke) pneumonitis waarvoor steroïden nodig waren of huidige pneumonitis. Voorgeschiedenis van of huidige interstitiële longziekte.
- * Voorgeschiedenis van andere maligniteiten (bijvoorbeeld van een primaire solide tumor), waarbij de afgelopen 5 jaar aanwijzingen voor die ziekte waren. Behalve patiënten die al 5 jaar kanker-vrij zijn of patiënten met in hun medische voorgeschiedenis een niet-melanoom huidkanker of een succesvol behandelde tumor in situ. (bijvoorbeeld een cervix tumor in situ).
- * Actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling nodig is geweest in de afgelopen 2 jaar (d.w.z. met gebruik van ziekteverloopbeïnvloedende middelen, corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen). Vervangingstherapie (bv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, etc.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.
- * actieve infectie waarvoor behandeling nodig is.
- * Een diagnose van immunodeficiëntie, een systemische therapie met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- * Een bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv), actieve

hepatitis B of hepatitis C.

* Patiënten die binnen 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmedicatie een behandeling met levend vaccin hebben gekregen, komen niet in aanmerking.

* Eerdere behandeling met een anti-CTLA4 monoklonaal antilichaam of anti-PD-1-, of -PD-L1- of -PD-L2-middel.

* De patiënt neemt momenteel deel aan een onderzoek naar een experimenteel middel en krijgt een onderzoeksbehandeling, of heeft een experimenteel hulpmiddel gebruikt binnen 4 weken vóór toediening van de eerste dosis van de behandeling

* De patiënt komt niet in aanmerking: als de patiënt medewerker van het onderzoekscentrum of de sponsor is die rechtstreeks betrokken is bij dit onderzoek, of een naast familielid heeft (bv. partner, ouder/wettelijk voogd, broer/zus of kind) dat een medewerker is, tenzij prospectieve goedkeuring is verleend door de medisch ethische toetsingscommissie (voorzitter of aangewezen) waarbij voor een specifieke proefpersoon een uitzondering is toegestaan op dit criterium.

* Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	18-11-2015
Aantal proefpersonen:	108
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pembrolizumab (MK-3475)
Generieke naam:	Keytruda

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-509136-25-00
EudraCT	EUCTR2014-004944-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02362594
CCMO	NL52995.031.15